

ÜBER DIE HEMMUNG
DER FETTSYNTHESE IN VIVO
DURCH INJEKTION
VON ALBUMIN UND GLOBULIN

Ernst Meyer

1965



AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W.Seitz

Über die Hemmung der Fettsynthese in vivo
durch Injektion von Albumin und Globulin

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ernst Meyer
aus Rudolstadt

München 1965

Dissertations-Druckerei Charlotte Schön,
München 23, Belgradstr. 11, Tel. 361402

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 18.5.1965

Inhaltsangabe

	<u>Seite</u>
EINLEITUNG	
Die Synthese der Fettsäuren	5
Die Synthese der Fette und Lipide	7
Regulationsmechanismen	8
Die Rolle von Eiweißkörpern im Fettstoffwechsel	11
METHODIK	13
PROBLEMATIK	17
ERGEBNISSE	18
Auswertung der Leberfette	20
Auswertung der CO ₂ Fraktionen	28
DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	43
LITERATUR	47

Die Synthese der Fettsäuren (FSS)

In dieser Arbeit sollte versucht werden, den Einfluß hemmender bzw. fördernder Faktoren auf die Synthese von Neutralfetten und Phosphatiden in der Leber junger Tauben zu prüfen. Nachdem v.Brand und Seitz einen die Fettsynthese fördernden Eiweißfaktor fanden, wurden in diesem Labor die verschiedensten Substanzen auf ihre Wirkung auf die Fettsynthese erprobt, um so Einblick in die Steuerung der Fettsynthese zu gewinnen¹⁾.

Der Chemismus der Fettsäuresynthese (FSS) darf in seinen wesentlichen Teilen als aufgeklärt gelten. Am Anfang steht das Überführen der Essigsäure bzw. ihrer Homologen in eine reaktionsfähige Form. Unter Spaltung von ATP zu AMP und PP entsteht aus HSCoA und Essigsäure ein Acyl-CoA²⁾³⁾. Unlängst gelang es Webster, Acyl-Adenylat als Zwischenproduct zu identifizieren⁴⁾. In der entstandenen Acyl-CoA-Verbindung sind die der Carboxylgruppe benachbarten H-Atome reaktionsfähig. Eine Condensation zwischen Essigsäure und freier Fettsäure zur homologen β -Keto-säure wäre aus thermodynamischen Gründen im Milieu der Zelle unmöglich⁵⁾⁶⁾.

Man weiß, daß als ein Weg der FSS die Umkehr der β -Oxydation beschritten wird. Allerdings wird statt des Endproductes der β -Oxydation, der aktivierten Essigsäure, Malonyl-CoA als Ausgangsstoff benützt, welches durch Carboxylierung der aktiven Essigsäure entsteht⁷⁾. Dieser absolut ATP-abhängige Schritt wird von einem Coenzym-Biotin-Komplex in Gegenwart von Mn^{++} catalysiert⁸⁾. Den genauen Aufbau des Biotin-Enzym-Komplexes kennt man noch nicht. Man weiß, daß das Enzymsystem in Gegenwart von ATP und Mn^{++} mit HCO_3^- reagiert⁹⁾. Dabei ist unter anderem ein hitzestabiles "Enzym II", sonst seiner Natur nach ein Protein, und ein hitzelabiles "Enzym I" beteiligt. Das Enzym II scheint als Substratträger zu fungieren, während das Enzym I die Condensation unter Decarboxylierung anregt¹⁰⁾¹¹⁾.

Im Malonyl-CoA liegt eine besonders aktive CH_2 -Gruppe vor, die leicht mit Acyl-CoA reagiert. Dabei entsteht unter CO_2 -Abspaltung die β -Ketosäure. Die weiteren Umwandlungen laufen nun im wesentlichen als Umkehr der β -Oxydation ab, wobei allerdings die Reduktionen der β -Ketosäuren und des ungesättigten Acyl-CoA Derivates zur gesättigten Verbindung nicht von einem Flavoprotein, sondern in einer TPNH-abhängigen, komplexen Reaktion an einem Enzym bewirkt werden¹²⁾. Catalysiert wird die Condensation des Acyl-CoA mit Malonyl-CoA zu der um zwei C-Atome längeren Fettsäure den vier Reaktionsschritten entsprechend von folgenden Enzymgruppen:

β -Ketothiolase

β -Ketohydrogenase = β -Oxyacyl-CoA-Dehydrogenase

Crotonase

Aetylen-Hydrogenase = Acetyl-CoA-Dehydrogenase⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾

Masoro sieht in dem einen von der β -Oxydation abweichenden Reaktionsschritt den geschwindigkeitsbegrenzenden Vorgang bei der FSS¹⁵⁾. Dieser Schritt spielt sich, wie Versuche von Lynen u.a. zeigen, in den Mitochondrien der Leberzellen ab¹⁶⁾.

Längere Fettsäuren entstehen dann, indem statt der aktivierten Essigsäure eine bereits synthetisierte höhere Fettsäure mit Malonyl-CoA kondensiert wird¹⁷⁾. Genaue Gründe, warum die Synthese gerade bei C_{16} -18 gebremst wird, sind noch nicht angegeben. Brady und Mitarbeiter nehmen als vermutliche Ursache eine "product inhibition" und die Zunahme der hydrophoben Gruppen an, so daß der enzymgesteuerte Abbau allmählich den Aufbau überwiegt¹⁸⁾. Lynen gibt an, daß das den Säurerest auf Glycerin übertragende Enzym ein ausgeprägtes Wirkungsoptimum für Fettsäuren mit 16-18 C-Atomen (Palmitin-, Stearin-, Ol-säure) hat, so daß diese laufend nachgeliefert werden müssen, es also zur Bildung höherer Fettsäuren gar nicht kommen kann⁵⁾.

Ferner wurden noch zwei weitere Synthesewege von denselben Autoren angegeben. Der eine spielt sich nicht in den Mitochondrien, sondern in submikrosomalen Partikeln des Cytoplas-

mas ab. Für diesen Reaktionsgang sollen zwei Enzymsysteme vorhanden sein:

1. eine Acyl-CoA-Carboxylase, die die Carboxylierung der akt. Essigsäure in Gegenwart von ATP und Mn^{++} zu Malonyl-CoA catalysiert, und
2. ein Enzym, das im Falle dieses Versuches die Synthese der Palmitinsäure aus Malonyl-CoA in Gegenwart von TPNH catalysierte¹⁹⁾.

Die Übrigen bei der β -Oxydation benötigten und nur in den Mitochondrien vorhandenen Enzyme werden bei diesem Syntheseweg nicht gebraucht.

Außerdem nimmt Wakil u.a. ²⁰⁾²¹⁾ noch einen dritten, in den Mitochondrien lokalisierten, nicht jedoch mit den Enzymen der β -Oxydation ablaufenden Syntheseweg an, der vor allem zur Verlängerung kurzer Fettsäuren dienen soll. Er ist absolut ATP-abhängig, benötigt einen hitzebeständigen, in den Mitochondrien lokalisierten Cofaktor und bedarf vor allem nicht der Acetyl-CoA-Dehydrogenase, die ja beim β -Oxydationsweg eine Schlüsselstellung einnimmt. Sowohl TPNH, wie DPNH dienen hier der Hydrierung. Bei dieser Additionsreaktion wird nicht der Umweg über Malonyl-CoA beschritten, sondern Acetyl-CoA direkt an Acyl-CoA angebaut. Nach neuesten Ergebnissen von Brady u. Mitarbeiter kann auch Butyrat-CoA als Baustein verwandt werden²²⁾.

Die Synthese der Fette und Lipide

Die auf den oben beschriebenen Wegen entstandenen Fettsäuren werden mit von der Glycolyse bereitgestelltem Glycerinphosphat zu Phosphatidsäure verestert¹²⁾ = Diglycerid-phosphat. Die Phosphatidsäure ist sowohl für Neutralfette²³⁾, wie für Phosphatide, die beiden in dieser Arbeit untersuchten Lipoidgruppen, das Ausgangsprodukt. Bei ihrer Entstehung werden zwei Mol Coenzym A frei, welches für neue Reaktionen bereitsteht. Als letzter Schritt wird die Phosphatidsäure dephosphoryliert und mit einer weiteren Fettsäure zum Triglycerid, d.h. Neutralfett verestert, oder aber mit Hilfe der Phosphomonoesterase

in Diglycerid umgewandelt, auf welches durch Cytidindiphosphat-cholin (ebenso -Colamin, -Serin usw.) Phosphocholin übertragen wird. Es entsteht so in diesem Falle das Phosphatid Lecithin²⁴⁾²⁵⁾. Der Ort dieses Reaktionsschrittes sind wahrscheinlich die Microsomen der Leberzellen²⁶⁾.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß nicht alle Phosphatide die Phosphatidsäure als Vorläufer haben²⁷⁾. In unseren Versuchen werden wahrscheinlich nur jene Phosphatide erfaßt, die auf dem oben angegebenen Weg synthetisiert worden sind.

Regulationsmechanismen

Wesentlich unklarer als der Ablauf der Synthese der Fette sind bisher deren Regulationsmechanismen im Organismus. Die Versuchsergebnisse sind diesbezüglich keineswegs einheitlicher Aussage. Von einem, dem einzigen bisher gefundenen, die Lipoidsynthese fördernden Faktor (außer den üblichen für die Fettsynthese notwendigen Cofaktoren) wurde oben schon gesprochen¹⁾. Man weiß, daß er hitzebeständig und in den Mitochondrien zu lokalisieren ist; seine genaue Zusammensetzung jedoch ist noch unbekannt. Außer diesem konnten bisher nur hemmende Faktoren gefunden werden. Ein schon lang bekannter lipotroper Stoff ist das Cholin²⁸⁾. Es verringert aber nicht etwa die Synthese von Lipoiden in der Leber, sondern fördert vielmehr die Bildung von Cholinphosphatiden, die als Transportform der Fette gelten. Bei Fehlen des Cholins oder des Methionins, das durch seine reaktionsfreudige Methylgruppe zur Synthese des Cholins beiträgt, werden daher in der Leber keine Phosphatide gebildet und die Syntheseprodukte, die in normalem Maße anfallen, bleiben in der Leber als Neutralfette liegen, so daß es schließlich zur Bildung der Fettleber kommt. Außerdem wird durch das Cholin nicht nur der Abtransport aus der Leber gewährleistet, sondern auch die Oxydation der Fettsäuren in der Peripherie gefördert²⁹⁾.

Wichtige Aufschlüsse über die Mechanismen von Fettsynthese und Abbau in der Leber brachten Versuche an Hunger- und Alloxan-diabetestieren. Diese zeigten, wie wichtig die Bereitstellung von TPNH (v.Brand und Helmreich nahmen damals noch DPNH an ³⁰³¹) durch die Glykolyse im Pentosephosphatzyklus ist, die bei Hunger- und Diabetesversuchstieren stark eingeschränkt ist¹⁹). TPNH wirkt als Cosubstat bei der Reduktion des β -Ketoacyl-CoA zum β -Hydroxyacyl-CoA und der α - β -ungesättigten zur gesättigten Fettsäure. In Gegenwart des TPNH (auch Lynen nahm 1955 noch DPNH an) bei gleichzeitiger Anwesenheit der β -Ketothiolase und β -Ketoxygenase in der Zelle ist die Synthese von Acyl-CoA und Malonyl-CoA und nicht deren Umkehr die bevorzugte Reaktionsrichtung. Das unter Mitwirkung des ersten Enzymes gebildete β -Ketoacyl-CoA wird durch das zweite Enzym reductiv entfernt und muß deshalb laufend nachgeliefert werden⁵). Als Inhibitor dieses Systems erwies sich Nicotinsäureamid, da es die β -Ketoxygenase hemmt³⁰). Es ergab sich als Resümee dieser Versuche, daß die FSS direkt proportional der Glykolyse verläuft, während ein ähnlicher Zusammenhang von Atmung und FSS hier nicht gefunden werden konnte.

Den Zusammenhang von Glykolyse und FSS zeigten auch Versuche von Lyon u.a.³²), die Hungertieren eine einmalige Glukosegabe fütterten. Sie fanden, daß unter diesen Bedingungen etwa 50% des zur Verfügung stehenden Acetat-C¹⁴ in Fettsäuren eingebaut wurde, während dieser Wert bei Normalratten nur etwa bei 25% lag. Die CO₂-Produktion wurde bei diesen Versuchen gegenüber den Normaltieren gering gedrosselt. Aus diesen Versuchen folgt auch, daß die zur FSS nötigen Enzyme während der Hungerperiode nicht beeinträchtigt werden, da die Synthese bei deren Abschluß in vollem Maße wieder aufgenommen werden kann. Allerdings muß hinzugefügt werden, daß Lyon und Mitarbeiter erwägen, ob es sich bei dem Füttereffekt nach einer Hungerperiode nicht um einen sekundären Insulineffekt handelt, da während des Hungers der Blutinsulinspiegel herabgesetzt ist, und man weiß, daß Insulingaben die FSS in der Leber stimulieren.

Masoro¹⁵⁾ mißt in seinem zusammenfassenden Bericht der Bereitstellung der TPNH nur eine sehr begrenzt regulierende Wirkung bei. Er sieht den Einfluß der Glykolyse auf die Fettsynthese vor allem im Bereitstellen der zur Umwandlung von Acetyl-CoA in Malonyl-CoA nötigen Energie in Form von ATP und der α -1-Glycerinphosphorsäure zum Verestern der Fettsäuren, welche in freier Form einen ausgesprochenen Inhibitor der FSS darstellen.

Unterschiedlich wird auch die Wirkung des freien CoASH beurteilt. Masoro nimmt in seinem Artikel eine optimale Konzentration an, ober- und unterhalb derer die Syntheserate abfällt. Er hält somit das CoASH als sehr empfindlichen Regulator, ohne sagen zu können, ob dieser Mechanismus im normalen Organismus eine wesentliche Rolle spielt. Brady et al¹⁹⁾ halten dagegen nur katalytische Mengen an CoASH für nötig und schon Konzentrationen von $10^{-3}M$ CoASH für deutlich hemmend, ja die Fettsäureoxydation fördernd, da es ja bei der Veresterung der Fettsäuren mit Glycerinphosphat freigesetzt wird. Wolff et al²³⁾ glauben dagegen aus Versuchen an Leberschnitten, in denen sie das CoASH künstlich um $2/3$ verminderten, ohne die Stoffwechselvorgänge dadurch wesentlich zu beeinflussen, entnehmen zu können, daß die normale Leber weit mehr CoASH enthält, als für den normalen Ablauf der Stoffwechselvorgänge nötig ist.

Zusätzlich zum Mangel an TPNH und eventuellen Fermentdefekten glauben Masoro und Porter³⁴⁾ die mangelhafte FSS bei Hungertieren mit einem wasserlöslichen Inhibitor erklären zu können, der in den Mikrosomen lokalisiert zu sein scheint.

Keiner der Autoren nimmt einen Mangel an Acetyl-CoA als begrenzenden Faktor an.

Obwohl an mehreren Stellen der enge Zusammenhang zwischen Kohlenhydratabbau und Fettsynthese schon anklang, sei hier noch einmal zusammenfassend darauf eingegangen. Auch hier werden die einzelnen Verbindungen und Möglichkeiten des gegenseitigen Beeinflussens nicht einheitlich beurteilt. Die wichtigste Aufgabe des Kohlenhydratabbaues im Zusammenhang mit der Fettsynthese besteht im Bereitstellen des Glycerinphosphates, mit dem

die Fettsäuren verestert werden und des Acyl-CoA zur FSS⁵⁾³⁵⁾. Eben solche Bedeutung hat die Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten in Form von DPNH und TPNH. Dabei ist das im Hexosemonophosphatweg anfallende TPNH vor allem bei der FSS und das im Embden-Meyerhof-Abbau und im Krebszyklus entstehende DPNH zur Veresterung zu den Phosphatiden nötig³⁶⁾. Durch Protonenaustausch in Transhydrogenasesystemen kann sich DPNH auch an den TPNH-spezifischen Reduktionsschritten beteiligen³⁷⁾. Beeinflussend kann in diesem Zusammenhang der Mangel an Substraten, wie Glucose-6-P oder im Krebszyklus Citrat, Fumarat, Malat und α -Ketoglutarat sein, indem bei ihrem Fehlen die Reduktionsäquivalente entweder für die Bildung von ATP in der Atmungskette oder von TPNH nicht bereitstehen³⁸⁾.

Mängel und Defekte der Fermentsysteme scheinen kaum eine Rolle bei der Beeinflussung der FSS zu spielen³⁴⁾. Bei Hungertauben zum Beispiel kann die FSS durch Gaben nicht-fermentativer Art wieder angeregt werden³⁹⁾. Auch bei Diabetes mellitus scheinen die zur FSS nötigen Enzyme alle vorhanden zu sein, da Lyon et al. bei der Gabe von Fructose statt Glucose eine normale Fettsynthese erhielten³²⁾.

Die Rolle von Eiweißkörpern im Fettstoffwechsel

Da in dieser Arbeit mit tierischem Albumin und Globulin experimentiert werden sollte, galt es zu prüfen, was bereits über deren Wirkung auf Synthese, Transport und Auswertung der Fette bekannt war.

Unveresterte Fettsäuren kommen im Blut fast ausschließlich reversibel als Komplex an Albumine oder andere Plasmaeiweiße gebunden vor⁴⁰⁾. Dieser Komplex, der auf der Fähigkeit des Albumins, organische Anionen bei physiologischen pH-Werten zu binden⁴¹⁾, beruht, ist um so haltbarer, je mehr die Länge der Fettsäuren zunimmt und je größer der nicht polare Anteil des gebundenen Moleküles ist⁴²⁾. Das optimale Konzentrationsverhältnis von Oleat (zB) und Albumin liegt bei 7 : 1 Molekülen.

Bei höheren Albuminkonzentrationen wird die Bindung des Komplexes zu stark⁴³⁾. Bedeutung hat der Komplex vor allem als Transportmittel, welches einerseits die freien Fettsäuren in die Leber und andererseits als wichtigen Energielieferanten in die Zellen der Peripherie bringt⁴⁴⁾⁴⁵⁾. Wie wichtig der Albumin-Fettsäure-Komplex für den Stoffwechsel ist, beweisen Versuchsergebnisse, die zeigen, daß der Blutspiegel dieses Komplexes von der Ernährungslage des Organismus abhängt. Kann der Energiebedarf durch Kohlenhydrate, wie z.B. Glucose, gedeckt werden, so wird der Spiegel niedrig gehalten, während in Hungerperioden unveresterte Fettsäuren wahrscheinlich aus Fettgewebe und Leber als Albumin-Fettsäure-Komplex mobilisiert werden⁴⁰⁾⁴⁶⁾. Auch die beim Clearingeffekt bei Lipämie durch Hydrolyse aus Triglyceriden frei werdenden Fettsäuren werden an Albumine gebunden transportiert⁴⁷⁾. Sie würden in freier Form die Clearing-Reaktion hemmen.

Über eine Funktion des Globulines in diesem Zusammenhang ist bisher nichts bekannt.

METHODIK ³⁹⁾

Vorbereitung der Versuchstiere:

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Versuche wurden an jungen Tauben (6-12 Monate) durchgeführt, da diese ein besonders aktives fettsäuresynthetisierendes Enzymsystem in der Leber aufweisen. Um einen möglichst gleichmäßigen Ernährungszustand als einheitliche Versuchsgrundlage zu erreichen, wurden die Tiere drei Tage vor Beginn des Versuches in Einzelkäfige gesetzt, so daß ihre Nahrungsaufnahme genau kontrolliert werden konnte. Sie erhielten als Futter Weizen und Wasser ad libidum.

Den Wasser-, Albumin- und Globulintauben wurde am Vortage des Versuches um 15h je 1 ml der zu prüfenden Substanz bzw. 2 x 1 ml um 15h und 19h in den Brustmuskel gespritzt.

Ablauf des Versuches:

Zu Versuchsbeginn wurde der Taube 1 ml C^{14} -Acetat (das entspricht ca 300000 Imp/min) verdünnt mit 1 ml aqua dest mit einer Pipette in den Kropf instilliert. Gleich anschließend wurde das Versuchstier in einen Stoffwechselkäfig zum Auffangen des von ihm ausgeatmeten $C^{14}O_2$ gesetzt. Diesem Stoffwechselkäfig war eine Waschflasche mit 20%iger NaOH vorgeschaltet, in der das in der angesaugten Luft enthaltene CO_2 quantitativ absorbiert wurde. Aufgefangen wurde das ausgeatmete CO_2 in zwei parallelen Waschflaschensätzen, die aus je zwei mit 20%iger NaOH gefüllten Waschflaschen bestanden, und durch die der Gasstrom abwechselnd, durch Fritten fein verteilt, geleitet wurde. So ließen sich die einzelnen Fraktionen des CO_2 getrennt auffangen, ohne die Kontinuität des Versuches zu stören. Der dieses System möglichst gleichmäßig durchlaufende Gasstrom wurde durch eine Wasserstrahlpumpe aufrechterhalten. Das von der Taube ausgeatmete, in NaOH gelöste $C^{14}O_2$ wurde in Fraktionen nach 15, 30, 60, 90, 120, 150 min aufgefangen und weiterverarbeitet.

Bestimmen des ausgeatmeten $C^{14}O_2 + CO_2$

Die einzelnen Fraktionen des in NaOH gelösten $C^{14}O_2$ wurden nach Abschluß des Versuches mit etwa 10 ml 20%igem Ammoniumchlorid bis zum Sieden erhitzt, durch tropfenweise zugegebenes, ebenfalls erhitztes 28%iges $BaCl_2$ quantitativ als $BaCO_3$ gefällt und in Filtertiegeln (Schott & Gen) G4 mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe abgefiltert. Die mit den einzelnen Fraktionen gefüllten Tiegel wurden bei 105° im Trockenschrank 12h bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend im Exsiccator eine halbe Stunde abgekühlt. Die einzelnen $BaCO_3$ -Fraktionen wurden gewogen (gefüllter Tiegel minus Leertiegel). Ein kleiner Teil jeder $BaCO_3$ -Portion wurde im Mörser fein zerstoßen, in Alkohol aufgeschwemmt und auf je zwei Meßplättchen (Oberfläche $6,605\text{ cm}^2$) aufpipetiert. Es kommt dabei darauf an, nach dem Verdampfen des Alkohols einen möglichst dünnen Film von $BaCO_3$ (nicht mehr als 5 mg/cm^2) zu erhalten, da bei größerem Belegen die Selbstabsorption der strahlenden Substanz zu groß würde. Außerdem ist jedes Krümeln des $BaCO_3$ zu vermeiden, da man sonst ungenaue Impulsmessungen erhält. Das $BaCO_3$ mit Zaponlack, wie bei früheren Versuchen zu fixieren, hat sich als nicht nötig erwiesen, da das aufpipettierte $BaCO_3$ nach dem Verdampfen des Alkohols einen festhaftenden Film bildet. Die aufpipettierte $BaCO_3$ -Menge wurde auf 0,1 mg genau gewogen (belegtes Plättchen minus Leerplättchen). Die belegten Plättchen wurden nun dreimal im Methandurchflußzähler FH 59 (Friesseke & Höpfner) im Direktverfahren gemessen und vom erhaltenen Durchschnittswert der Impulsmessungen der Leerwert des Plättchens abgezogen. Aus dem Wert des $BaCO_3$ in mg/cm^2 des Meßplättchens wird, den Richtlinien von Isotopic Carbon⁴⁸⁾ entsprechend, der erhaltene Impulswert, der durch die Selbst-Absorption des aufpipettierten $BaCO_3$ kleiner ist, als dem wahren Wert der gemessenen Menge entspricht, auf den wahren Wert umgerechnet. Aus diesem werden Imp/mg und schließlich Imp/Gesamt- $BaCO_3$ jeder Fraktion errechnet.

Aufarbeiten der Leber des Versuchstieres:

Sofort im Anschluß an den Atemversuch wird das Tier getötet und die Leber im ganzen herauspräpariert. Man säubert sie von Blutkoagula, Bindegewebe und einmündenden Gefäßen, spült sie in Eiswasser ab, trocknet sie auf Filterpapier und wiegt sie. Acht Gramm der Leber werden mit der gleichen Menge aqua dest zwei Minuten bei 12000 Umdrehungen im Homogenisator der Firma E.Bühler, Tübingen, homogenisiert. 10 g dieses Homogenates, entsprechend 5 g Leber, werden in einem 1 l-Rundkolben abgewogen und mit 500 ccm Bloor'scher Lösung (1 Teil Äther, 3 Teile 96%iger Alkohol) aufgefüllt. Um ein Klumpen des Leberhomogenates zu vermeiden, gibt man zunächst nur einige ml hinzu, schwenkt, bis eine einheitliche Masse entstanden ist. Erst dann wird mit der übrigen Bloor'schen Lösung aufgefüllt. Diese Aufschwemmung läßt man im Wasserbad bei 70° eine Stunde am Rückflußkühler sieden. Wenn sich dann anschließend die festen Bestandteile gesetzt haben, filtert man den Überstand in einen anderen 1 l-Rundkolben ab. Der Rückstand wird mit einem Gemisch von 200 ml Chloroform und 40 ml Methanol aufgegossen und nochmals 1/2 h bei 70° im oben angegebenen System erhitzt. Auch diese Aufschwemmung wird nun durch den bereits benutzten Filter zur ersten Lösung dekantiert. Der nun leere Siedekolben wird mit einigen ml Chloroform nachgespült und diese ebenfalls noch durch den Filter gegeben. Die im Leberhomogenat enthaltenen Lipide werden auf diese Weise quantitativ extrahiert. Das Lösungsmittel wird bei 50° im Vacuum abdestilliert, so daß schließlich die reinen Lipide im Kolben zurückbleiben. Letzte Wasserreste werden entfernt, indem man zu den Lipiden 20 ml 96%igen Alkohol hinzugibt und auch diesen abdestilliert, wobei er letzte Wasserspuren mitnimmt.

Die so erhaltenen reinen Lipide werden mit Petroläther aufgenommen und in ein 25 ml Meßkolben abfiltriert und aufgefüllt. Jeweils 1 ml dieser Lösung pipettiert man gleichmäßig mit einer nur zu diesem Zweck bestimmten Sicherheitspipette auf zwei mit

Lenspaper, das mit dünn verriebenem Wollfett fixiert ist, belegte Plättchen auf. 7 ml werden zur Gewichtsbestimmung der in der Leber enthaltenen Gesamtfette in einem Schälchen eingedampft und gewogen. Die restlichen 16 ml werden zur Aufschlüsselung in Neutralfette und Phosphatide, den Hauptanteilen dieser beiden Fraktionen entsprechend, das heißt in acetonlösliche und in acetonunlösliche Lipide, bis fast zur Trockene eingedampft. Nachdem man den Rückstand auf 0° abgekühlt hat, gibt man unter ständigem Rühren eisgekühltes Aceton (30 ml) hinzu und läßt das Gemisch mindestens 12h im Kühlschrank stehen. Die acetonunlöslichen Phosphatide setzen sich ab, so daß man die überstehende Neutralfettlösung gut abpipettieren und durch einen Filter in ein zweites Eindampfgefäß filtrieren kann. Den Rückstand wäscht man nochmals mit 15 ml eisgekühltem Aceton, läßt die Phosphatide sich wiederum setzen und filtert den Überstand zu der Neutralfettlösung. Das Aceton wird vorsichtig abgedampft. Sowohl Neutralfette, wie auch Phosphatide werden in Petroläther gelöst und in Meßkölbchen auf 10 ml aufgefüllt. Von diesen Lösungen werden je zwei Meßplättchen entsprechend den Gesamtfetten mit je 1 ml belegt.

Sämtliche Plättchen werden dreimal gemessen. Von den erhaltenen Durchschnittswerten werden die Leerwerte der Plättchen abgezogen. Die von je 1 ml erhaltenen Werte werden für Gesamtfette, Neutralfette und Phosphatide auf 1g Leber und auf Gesamtleber umgerechnet.

Als am besten zu bewertende Ergebnisse zeigten sich sowohl bei Carbonaten, wie bei den einzelnen Lipiden die spezifischen Aktivitäten (errechnet aus Impulse/Gewicht). Diese Werte sind ein guter Maßstab für die Relation des activen zum inactiven Anteils in den einzelnen Messungen der Carbonate und Fette. Durch sie lassen sich weitgehend die jahreszeitlichen Einflüsse auf den Fettstoffwechsel, die sonst das Ergebnis verfälschen würden, eliminieren.

PROBLEMATIK

Nachdem bereits früher Wirkungen von nicht näher definierten Eiweißgemischen in Form von Organhomogenaten auf die Fettsynthese festgestellt worden waren, sollte mit den vorliegenden in-vivo-Versuchen der Einfluß von Albumin- und Globulinaufschwemmungen untersucht werden. Als Versuchstiere wurden junge Zuchttauben gewählt, da deren Fettsynthese bei günstigen Futterbedingungen besonders intensiv ist.

Als markierende Substanz wurde 10^{14} -Acetat gewählt. Da Acetat die physiologische Ausgangsbasis der Fettsynthese ist, wurde also nicht in den physiologischen Ablauf eingegriffen. Die synthetisierten Fette sind quantitativ markiert, so daß man die einzelnen Ergebnisse untereinander vergleichen kann.

Um zu erfahren, ob die Tauben schon durch den reinen Spritzeffekt eine Reaktion zeigen, wurde ihnen statt der Albumin- bzw. Globulinaufschwemmung reines Wasser in gleicher Art und Menge gespritzt. Es zeigte sich, daß bei diesen sog. "Wassertauben" die Fettsynthese gegenüber den ungespritzten Tieren etwas gefördert wurde. Dieser Effekt wurde bei allen anderen gespritzten Tauben auch angenommen und daher die Wassertauben statt der ungespritzten Normaltauben als Ausgang des Vergleiches gewählt, um diesen Spritzeffekt bei der Bewertung ausklammern zu können.

Den eigentlichen Versuchstauben wurde 1 ccm einer 1%igen Rinderalbumin- bzw. 1 ccm einer 10%igen Vogel-Eioglobulinaufschwemmung in den Brustmuskel injiziert. Um festzustellen, ob die Steigerung der Menge eine Steigerung der Wirkung herbeiführt, wurden einige Versuchstiere zweimal gespritzt.

In sog. Reihenversuchen sollte es sich zeigen, ob es sich bei den durch das Einspritzen von Albuminen oder Globulinen erzielten Effekten um bleibende oder vorübergehende Änderungen handelt. So wurden diese Versuchstiere erst 5 oder 7 Tage nach dem Spritzen getötet und untersucht. Einen Tag vor dem Spritzen war bei diesen Tieren die CO_2 -Ausscheidung wie bei Normaltauben untersucht worden.

ERGEBNISSE

A. Auswertung der Ergebnisse der Leberfette

Die Gewichts- und Impulsverhältnisse von Neutralfetten: Phosphatiden bewegen sich in recht engen Grenzen; aus ihnen ist keine Wirkung eines der gespritzten Stoffe zu erkennen. Die Werte liegen für die Gewichtsverhältnisse im Bereich von 0,40 bis 0,65, wenn man zwei Fettlebern bei den zweimal Albumin gespritzten Tauben unberücksichtigt läßt. Bei den Fettlebern zeigt es sich, daß die Neutralfette die Speicherform der Lipoide darstellen, da sie hier ausschließlich vermehrt sind. Der Bereich der Impulsverhältnisse liegt bei 0,56 bis 0,73 mit einer Ausnahme von 0,97.

Eine eindeutige Gesetzmäßigkeit zeigt sich auch noch nicht in den Gewichts- und Impulswerten, bezogen auf die Gesamtleber, sondern erst in den Werten der spezifischen Aktivitäten. Sie geben Auskunft über den aktiven Anteil an den Messungsergebnissen von Gesamtfetten, Neutralfetten und Phosphatiden. In ihnen sind vor allem die jahreszeitlichen Unterschiede der Fettsynthese ausgeschlossen, da das Verhältnis von aktivem zu nicht markiertem Anteil innerhalb einer Versuchsgruppe im wesentlichen das ganze Jahr über gleich bleibt, unabhängig davon, ob wenig oder viel Fett synthetisiert wird.

Aus ungeklärten Gründen liegen die Wassertauben mit ihren spezifischen Aktivitäten über den Werten der Normaltauben; sie haben also relativ mehr markierte Fette synthetisiert als diese. Möglicherweise handelt es sich um einen reinen Spritzeffekt. In den folgenden Erörterungen der Ergebnisse sind daher als Basis des Vergleiches die Werte der Wassertauben angenommen. Sämtliche mit Albumin bzw. Globulin gespritzten Tauben liegen mit ihren Werten unter dem Niveau der Normaltauben und somit natürlich auch unter dem der Wassertauben.

Innerhalb der Gruppe der gespritzten Tiere sind die Unterschiede nicht allzu groß. Zwischen einmal und zweimal gespritzten Albumintauben besteht gar kein Unterschied, ja der Durchschnitt der Neutralfette liegt sogar bei den zweimal gespritzten höher (als bei den einmal gespritzten). Die zweimal gespritzten Globulintauben sind etwas stärker gememmt als die Albumintauben.

Bei den Reihenversuchen zeigt es sich, daß die Albumintauben schon 5 Tage nach dem Spritzen weitgehend wieder hergestellt sind und die Werte nach 7 Tagen sich nicht weiter gebessert haben. Die Globulintauben dagegen haben sich nach 5 Tagen noch überhaupt nicht, nach 7 Tagen dagegen bis nahezu auf das Niveau der Albuminreihentauben gebessert. Die Phosphatide scheinen mit der Restitution hinter der der Neutralfette herzuhinken.

Auswertung der Leberfette

G = Gesamtfette; N = Neutralfette; P = Phosphatide

D = Mittelwert

Normaltauben

Tauben	Gewichte in g			N : P	Imp. 10^4 /Min Impulse			N : P	Lebergew. in g
	G	N	P		G	N	P		
27	0,48	0,37	0,29	1,27	8,99	1,21	5,26	0,23	11,9
35	1,17	0,53	0,60	0,87	12,75	3,11	6,30	0,49	14,3
37	0,58	0,11	0,35	0,31	8,36	2,19	5,01	0,43	7,4
39	0,52	0,18	0,30	0,61	12,78	4,42	5,55	0,79	9,8
40	0,92	0,27	0,59	0,45	15,71	7,56	4,72	1,60	13,8
44	1,58	0,18	0,47	0,38	2,86	1,31	1,55	0,84	13,6
<u>D</u>	0,88	0,27	0,43	0,65	10,24	3,30	4,73	0,73	11,8

Wassertauben

45	0,32	0,08	0,21	0,38	8,32	2,69	6,12	0,44	7,55
46	0,42	----	----	----	8,26	----	----	----	15,7
80	0,58	0,21	0,25	0,84	5,88	2,17	3,23	0,67	9,55
93	0,67	0,15	0,31	0,48	4,51	1,75	2,74	0,63	15,9
100	0,72	0,20	0,41	0,50	5,43	2,05	3,22	0,63	15,6
105	0,45	0,09	0,14	0,65	3,89	1,59	2,26	0,70	7,6
<u>D</u>	0,53	0,15	0,26	0,57	6,05	2,05	3,52	0,61	11,9

1 x Albumin-Tauben (1 x 1 ccm 1%ige Aufschwemmung)

74	0,67	0,20	0,42	0,47	7,70	2,77	3,94	0,70	12,6
76	3,35	1,31	1,21	1,07	4,02	1,20	2,67	0,45	13,2
79	1,07	0,31	0,61	0,50	8,75	3,24	4,93	0,65	15,4
81	0,64	0,17	0,45	0,38	4,59	1,59	2,98	0,53	15,0
82	1,21	0,40	0,65	0,62	6,01	1,70	3,71	0,45	15,9
<u>D</u>	1,39	0,48	0,67	0,61	6,21	2,10	3,64	0,56	14,4

2 x Albumin-Tauben (2 x 1 ccm 1%ige Albuminaufschwemmung)

Tauben	Gewichte			N : P	Impulse			N : P	Lebergew.
	G	N	P		G	N	P		
62	0,69	0,16	0,42	0,38	6,86	1,82	4,10	0,44	14,2
65	0,68	0,07	0,21	0,37	2,93	1,00	1,40	0,71	9,75
68	0,68	0,22	0,34	0,66	4,82	1,80	2,54	0,71	10,55
70	0,64	0,16	0,38	0,42	4,42	1,41	2,28	0,61	11,5
73	0,53	0,18	0,23	0,76	5,77	2,43	1,99	1,21	9,2
<u>D</u>	0,64	0,16	0,32	0,52	4,96	1,69	2,46	0,61	11,05

2 x Globulin-Tauben (2 x 1 ccm 10%ige Globulinaufschwemmung)

85	0,63	0,21	0,38	0,57	4,84	1,80	2,47	0,73	11,3
86	0,70	0,23	0,45	0,52	2,60	1,02	1,60	0,63	11,9
89	0,68	0,17	0,42	0,41	1,81	0,61	1,34	0,45	10,8
90	0,64	0,13	0,32	0,40	7,31	2,05	3,30	0,62	12,75
91	0,58	0,16	0,36	0,45	6,28	1,66	3,28	0,50	12,7
92	0,50	0,16	0,23	0,70	1,40	0,52	0,61	0,85	10,2
94	0,55	0,21	0,28	0,75	3,72	1,44	2,09	0,69	8,27
<u>D</u>	0,61	0,18	0,35	0,54	4,00	1,30	2,10	0,64	11,1

2 x Albumin-Tauben (8 Tage Reihenversuch)

77	0,71	0,23	0,43	0,55	4,98	1,80	3,54	0,50	12,05
78	0,50	0,13	0,30	0,43	4,16	1,32	2,57	0,51	9,9
87	0,41	0,10	0,24	0,42	4,82	1,92	2,61	0,73	10,2
95	0,49	0,10	0,34	0,29	6,04	1,74	3,18	0,54	11,35
96	0,55	0,23	0,22	1,00	8,63	3,37	4,88	0,69	15,4
<u>D</u>	0,53	0,16	0,31	0,54	5,72	2,03	3,36	0,59	11,8

2 x Albumin-Tauben (Reihenversuch, 10 Tage)

98	0,34	0,08	0,17	0,51	5,20	1,28	2,61	0,49	7,5
99	0,76	0,19	0,37	0,52	4,68	1,68	2,22	0,75	15,8
<u>D</u>	0,55	0,14	0,27	0,51	4,94	1,48	2,41	0,62	11,6

2 x Globulin-Tauben (8 Tage Reihenversuch)

Tauben	Gewichte			N : P	Impulse			N : P	Lebergew.
	G	N	P		G	N	P		
101	0,49	0,13	0,41	0,32	4,01	1,00	2,12	0,47	10,5
102	0,43	0,15	0,31	0,49	2,63	0,91	1,04	0,87	9,7
<u>D</u>	0,46	0,14	0,36	0,40	3,32	0,96	1,58	0,67	10,1

2 x Globulin-Tauben (10 Tage Reihenversuch)

103	0,73	0,24	0,42	0,57	5,42	2,75	2,05	1,33	15,65
104	0,52	0,14	0,27	0,53	6,67	2,08	3,33	0,62	8,95
<u>D</u>	0,62	0,19	0,35	0,55	6,04	2,41	2,69	0,97	12,3

Durchschnitte der Fettauswertungen

Norm	0,88	0,27	0,43	0,65	10,24	3,30	4,73	0,73	11,8
Wasser	0,55	0,15	0,26	0,57	6,05	2,05	3,52	0,61	11,25
1 x Alb	1,39	0,48	0,67	0,61	6,21	2,10	3,64	0,56	14,4
2 x Alb	1,25	0,64	0,45	1,08	4,45	1,54	2,45	0,66	12,9
" 1)	0,64	0,16	0,32	0,52	4,96	1,69	2,46	0,61	11,05
2 x Glo	0,61	0,18	0,35	0,54	4,00	1,30	2,10	0,64	11,13

8 Tage Reihenversuche

2 x Alb	0,53	0,16	0,31	0,54	5,72	2,03	3,36	0,59	11,8
2 x Glo	0,46	0,14	0,36	0,40	3,32	0,96	1,58	0,67	10,1

10 Tage Reihenversuche

2 x Alb	0,55	0,14	0,27	0,51	4,94	1,48	2,41	0,62	11,6
2 x Glo	0,62	0,19	0,35	0,55	6,04	2,41	2,69	0,97	12,3

1) Bei Weglassen der Fettlebern (siehe spezielle Tabelle)

Spezifische Aktivitäten der Fette

Normaltauben

	G.	N	P
27	18,50	3,27	18,01
35	10,85	5,85	10,44
37	14,35	19,75	14,22
39	24,10	23,40	18,18
40	16,95	8,18	8,00
44	1,81	7,19	3,25
<u>D</u>	14,43	11,27	12,01

Wassertauben

	G	N	P
45	25,30	33,10	29,05
46	19,00	-----	-----
80	10,00	10,10	12,55
93	6,71	11,35	8,70
100	7,52	9,90	7,88
105	8,47	16,75	15,58
<u>D</u>	12,83	16,22	14,75

1 x Alb-Tauben

74	11,27	13,88	9,29
79	8,18	10,36	8,02
81	7,08	9,12	6,57
82	4,98	4,18	5,72
<u>D</u>	7,87	6,38	7,40

2 x Alb-Tauben

62	9,90	11,10	9,68
65	4,28	12,65	6,52
68	7,09	7,95	7,45
70	6,87	8,50	5,90
73	10,87	13,32	8,34
<u>D</u>	7,80	10,70	7,57

2 x Glob-Tauben

85	7,63	8,27	6,49
86	3,50	4,31	3,51
89	2,64	3,54	3,20
90	11,32	15,40	10,02
91	10,75	10,15	9,08
92	2,77	3,18	3,72
94	6,75	6,68	7,25
<u>D</u>	6,48	7,36	6,18

Spezifische Aktivitäten der Reihenversuche

<u>2 x Alb 8 Tage</u>				<u>2 x Alb 10 Tage</u>			
	G	N	P		G	N	P
77	7,02	7,54	8,15	98	15,05	14,80	15,35
78	8,28	9,89	8,37	99	6,13	8,68	6,00
87	11,55	18,65	10,70	<u>D</u>	10,59	11,74	9,17
95	12,35	17,05	9,36				
96	15,52	14,65	21,35				
<u>D</u>	10,94	13,55	11,58				

<u>2 x Glob 8 Tage</u>				<u>2 x Glob 10 Tage</u>			
101	8,15	7,62	5,14	103	7,42	12,34	7,67
102	6,02	5,91	3,36	104	12,60	14,25	7,66
<u>D</u>	7,06	6,76	4,25	<u>D</u>	10,01	13,29	7,66

Zusammengefaßt:

	G	N	P
Normaltauben	14,43	11,27	12,01
Wassertauben	12,83	16,22	14,75
1 x Alb	7,87	6,38	7,40
2 x Alb	7,80	10,70	7,57
2 x Glob	6,48	7,36	6,18

8 Tage Reihenversuche

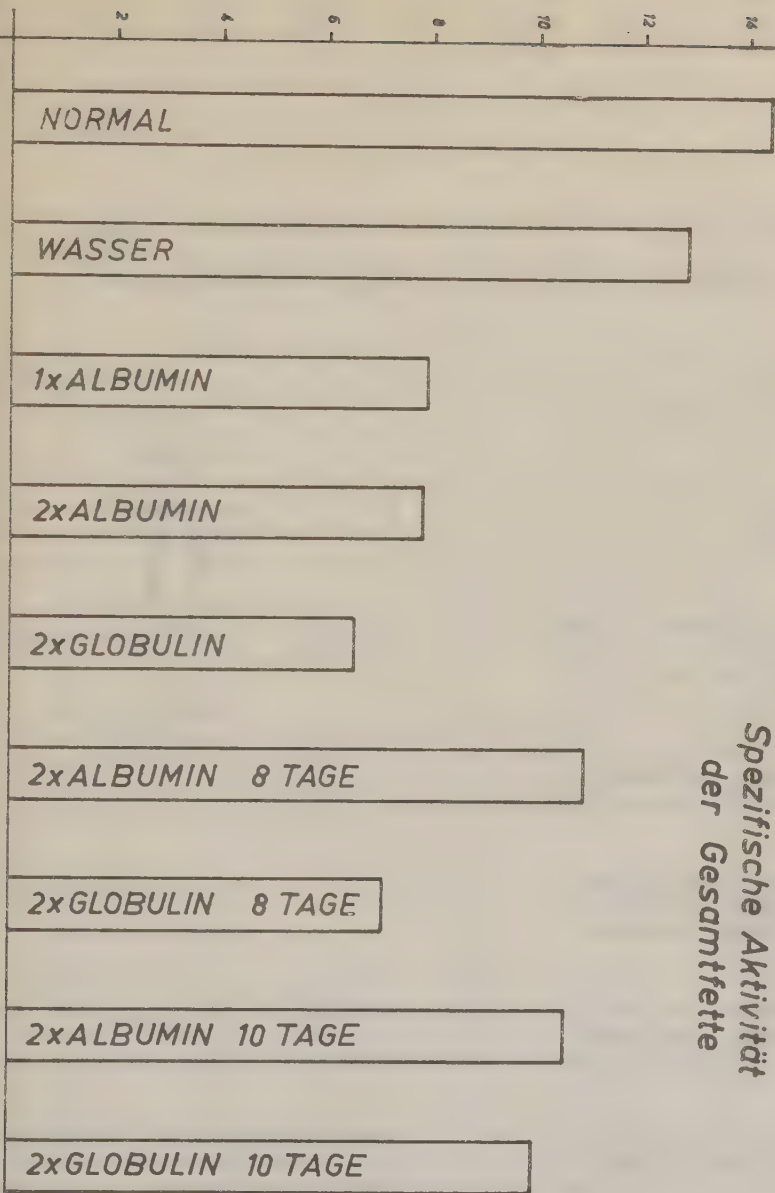
2 x Alb	10,94	13,55	11,58
2 x Glob	7,06	6,76	4,25

10 Tage Reihenversuche

2 x Alb	10,59	11,74	9,17
2 x Glob	10,01	13,29	7,66

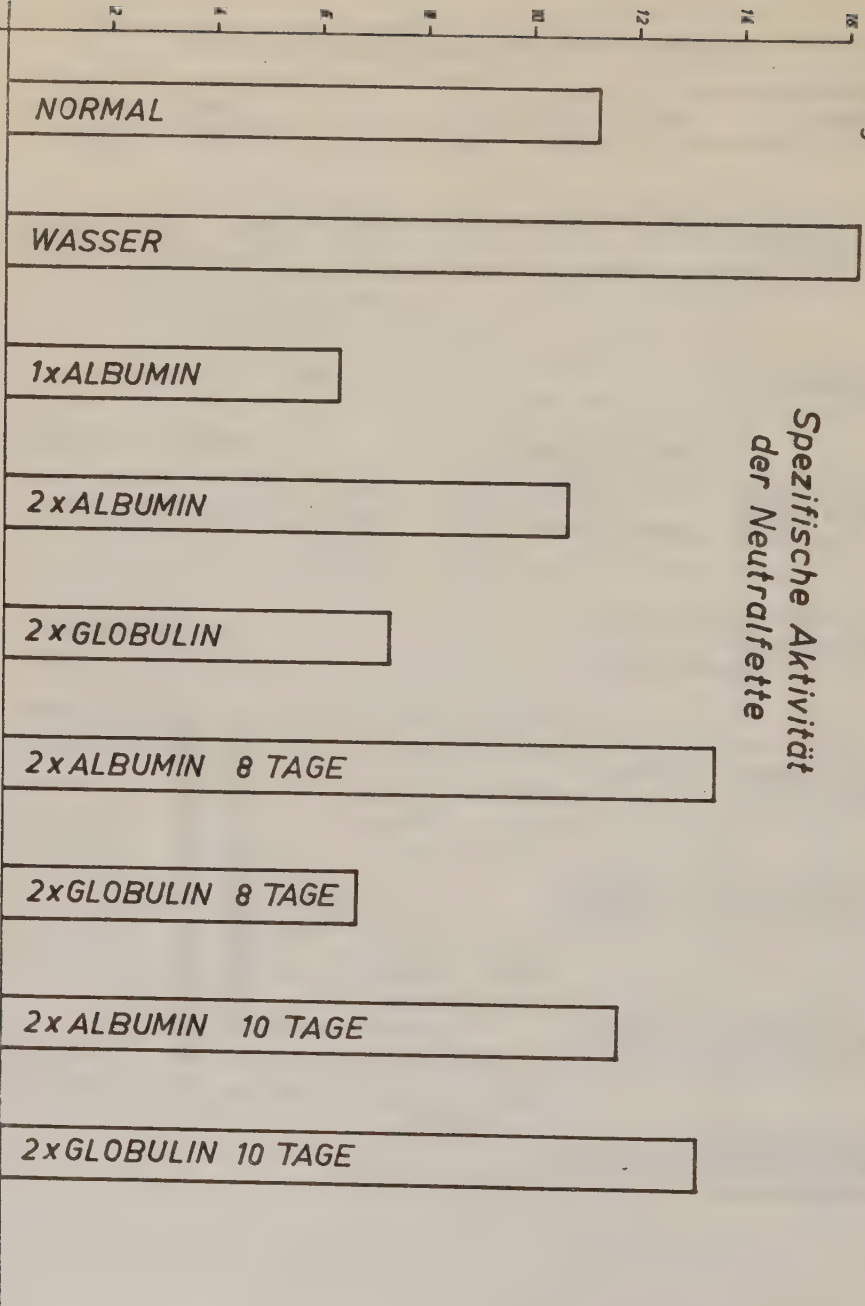
JMP x 10⁴ / g

Spezifische Aktivität
der Gesamtfette

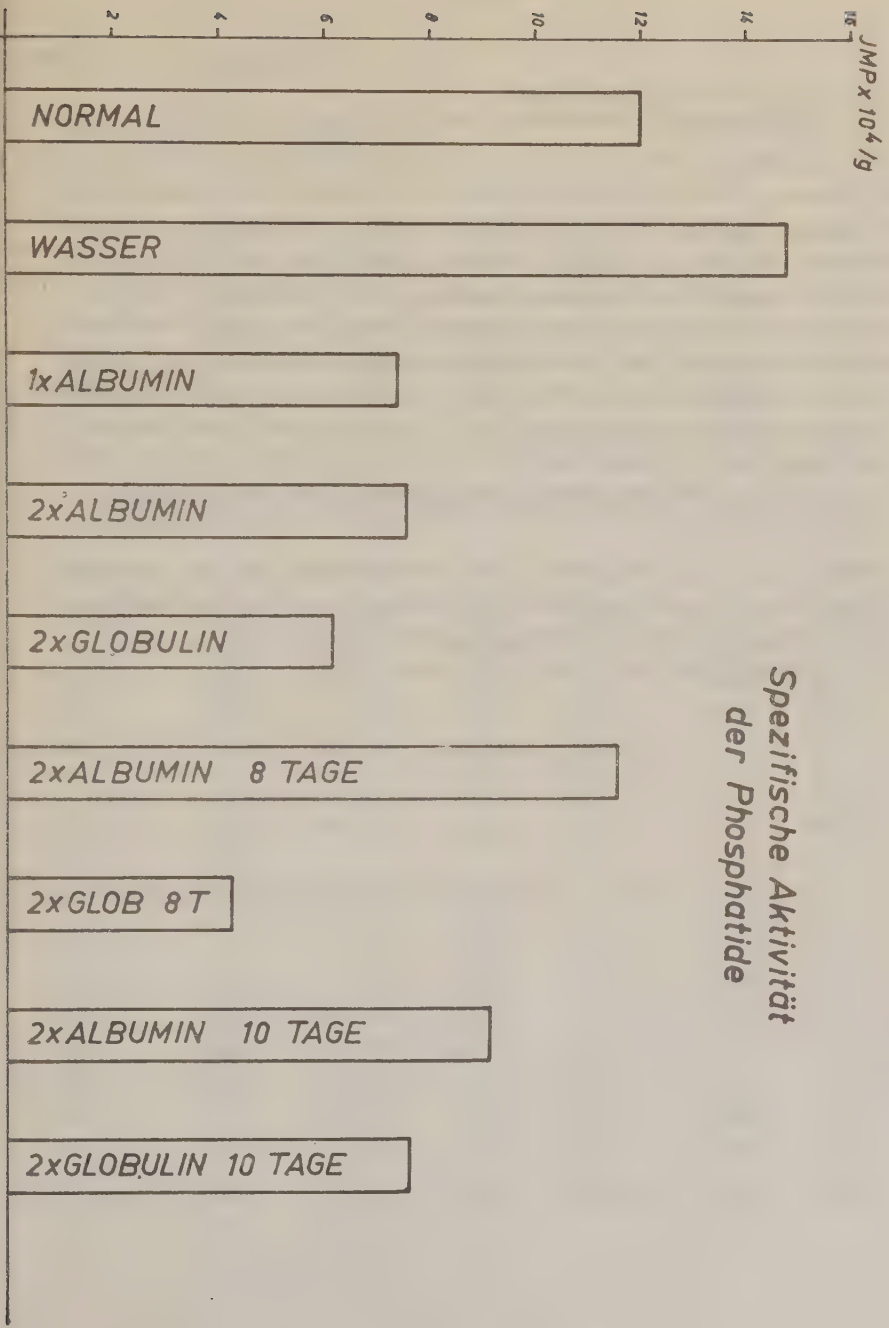


JMPx 10⁴/g

Spezifische Aktivität
der Neutralfette



Spezifische Aktivität
der Phosphate



B. Auswertung der CO₂ Fraktionen

Bei den Ergebnissen handelt es sich um die Meßwerte der BaCO₃-Fraktionen, die die Verhältnisse des in dieser Form gefällten CO₂ genau wiedergeben. Auch hier sind die spezifischen Aktivitäten die besten Vergleichswerte. Basis der Betrachtung bilden hier ebenfalls die Wassertauben, deren Niveau wieder höher liegt als das der Normaltauben. Auch hier ist der Unterschied der einmal und zweimal gespritzten Albumintauben untereinander nur gering, während die zweimal gespritzten Globulintauben stärker gehemmt sind. Es fällt auf, daß Normaltauben und Wassertauben ihren Gipfel bei 60', die Albumintauben bei 90' und die Globulintauben ständig ansteigend erst bei 150' haben.

Leider fallen die CO₂-Werte der Reihentauben infolge technischer Mängel des Methandurchflußzählers aus. Eine grobe Übersicht ergab jedoch auch hier, daß die Werte nach 5, stärker nach 7 Tagen, zur Norm zurückkehrten.

Tabelle I: Normaltauben

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der $\text{BaCO}_3 + \text{BaC}^{14}\text{O}_3$ Fraktionen in 10^4 Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
27	3,93	9,98	19,82	32,70	15,09	23,38
35	2,08	16,95	25,22	12,31	21,97	17,97
37	9,73	18,14	26,98	22,08	21,82	12,32
39	2,61	3,18	12,01	18,00	14,79	18,40
40	4,25	10,54	23,47	20,86	16,54	14,76
44	1,41	2,79	7,99	10,73	12,58	13,36
<u>D</u>	4,00	10,26	19,25	19,45	17,13	16,70

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO_2 Fraktionen in 10^4 Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
27	3,93	13,92	33,74	66,44	88,54	104,93
35	2,08	19,04	44,26	56,57	78,55	96,52
37	9,73	27,87	54,86	76,94	98,76	111,09
39	2,19	5,80	17,81	35,82	50,61	69,01
40	4,25	14,79	38,26	59,13	75,67	90,43
44	1,41	4,21	12,20	22,94	35,52	48,88
<u>D</u>	4,00	14,27	33,52	52,97	71,28	86,81

c) Spezifische Aktivität der einzelnen CO_2 Fraktionen

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
27	3,13	4,48	8,15	10,29	6,29	6,22
35	2,55	12,16	14,63	8,47	9,10	6,39
37	9,19	19,36	11,55	11,96	11,52	6,52
39	3,07	3,68	8,47	9,06	8,26	11,18
40	4,30	9,38	8,55	7,03	5,08	4,52
44	0,77	1,27	5,17	4,50	4,82	5,33
<u>D</u>	3,83	8,39	9,47	8,55	7,51	6,69

Tabelle II: Wassertauben

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
45	8,17	21,30	30,96	29,99	24,78	19,00
46	2,41	13,00	32,20	15,95	18,16	8,11
80	4,20	16,26	61,21	45,16	48,58	23,13
93	3,53	10,35	31,26	29,65	41,19	32,35
100	1,55	4,88	16,03	24,80	23,57	15,64
105	1,97	5,25	18,58	29,54	28,20	23,65
<u>D</u>	3,64	11,84	31,71	29,18	30,72	20,31

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
45	8,17	29,48	60,45	90,44	115,23	134,23
46	2,41	15,42	47,62	63,58	81,75	89,86
80	4,20	20,46	81,68	126,84	175,43	198,56
93	3,53	13,88	45,15	74,80	116,00	148,35
100	1,55	6,44	22,48	47,29	70,86	86,50
105	1,97	7,23	25,82	55,36	83,57	107,22
<u>D</u>	3,64	15,49	47,20	76,38	107,14	127,46

c) Spezifische Aktivität der einzelnen CO₂ Fraktionen

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
45	2,31	5,67	10,90	10,43	10,08	6,85
46	1,24	5,54	13,65	8,00	8,04	3,59
80	5,45	20,55	28,88	20,38	15,59	10,26
93	1,72	5,18	12,15	10,69	15,05	9,39
100	1,88	4,74	8,04	9,38	8,43	5,52
105	2,44	5,52	10,83	22,27	7,70	9,68
<u>D</u>	2,51	7,87	14,07	13,60	10,82	7,55

Tabelle III: 1 x Albumin-Tauben

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
74	5,23	5,97	13,91	33,49	22,13	23,95
79	1,50	3,96	10,32	14,69	14,61	24,99
81	2,25	7,99	25,99	23,79	20,10	14,68
82	2,42	8,57	20,85	19,36	24,13	22,77
<u>D</u>	2,85	6,62	17,77	22,83	20,26	21,60

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
74	5,23	11,21	25,13	58,62	80,76	104,72
79	1,50	5,46	15,78	30,47	45,08	70,08
81	2,25	10,25	36,24	60,03	80,14	94,82
82	2,42	10,99	31,84	51,21	75,34	98,11
<u>D</u>	2,85	9,48	27,25	50,08	70,33	91,93

c) Spezifische Aktivität der einzelnen CO₂ Fraktionen

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
74	3,94	4,01	7,94	11,80	9,25	8,17
79	0,95	2,57	4,72	6,18	5,23	6,62
81	2,57	6,49	13,50	11,64	7,73	7,01
82	1,47	4,96	8,84	8,21	9,04	8,00
<u>D</u>	2,23	4,51	8,75	9,43	7,81	7,45

Tabelle IV: 2 x Albumin-Tauben

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
62	6,64	9,51	17,49	26,90	29,93	3,77
65	0,68	0,66	11,46	13,83	7,56	12,61
68	12,37	5,36	1,54	29,45	15,40	12,56
70	0,90	2,63	8,86	24,26	28,72	19,80
73	2,16	3,85	18,31	27,71	21,80	19,42
<u>D</u>	4,55	4,40	11,53	24,43	20,68	13,63

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂-Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
62	6,64	16,15	33,65	60,55	90,48	94,25
65	0,68	1,34	12,81	26,64	34,21	46,82
68	12,37	17,74	19,29	48,74	64,15	76,71
70	0,90	3,54	12,41	36,68	65,40	85,21
73	2,16	6,01	24,32	52,04	73,84	93,27
<u>D</u>	4,55	8,96	20,50	44,93	65,62	79,25

c) Spezifische Aktivitäten der einzelnen CO₂ Fraktionen

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
62	8,10	7,76	7,82	12,16	11,28	2,31
65	0,86	0,67	5,84	6,21	4,39	4,19
68	6,98	2,60	8,99	7,76	5,69	5,45
70	0,75	1,55	4,08	9,89	8,71	6,93
73	1,54	3,25	9,80	9,85	9,71	10,29
<u>D</u>	3,65	3,17	7,31	9,15	7,96	5,83

Tabelle V: 2 x Globulin-Tauben

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
85	1,23	3,30	10,13	12,60	15,32	19,14
86	0,71	0,83	5,72	5,75	9,93	18,37
89	0,63	1,55	22,76	20,62	22,44	16,35
90	0,59	1,57	10,59	13,28	23,34	26,72
91	2,19	6,93	14,39	16,23	22,48	18,40
92	0,40	0,81	12,13	12,30	6,97	11,17
94	1,46	3,17	7,96	14,37	22,36	10,10
<u>D</u>	1,17	2,59	11,95	13,59	17,55	17,18

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
85	1,23	4,53	14,67	27,27	42,59	61,73
86	0,71	1,54	7,27	13,02	22,96	41,33
89	0,63	2,18	24,95	45,57	68,01	84,37
90	0,59	2,17	12,77	26,05	49,40	76,12
92	0,40	1,22	13,35	25,65	32,63	43,80
91	2,19	9,12	23,52	39,76	62,24	80,65
94	1,46	3,17	7,96	22,34	44,70	54,80
<u>D</u>	1,17	3,42	14,93	28,52	46,07	63,26

c) Spezifische Aktivität der einzelnen CO₂ Fraktionen

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
85	1,17	2,73	4,98	6,16	7,20	8,06
86	0,80	0,60	2,86	2,75	5,55	7,57
89	0,61	1,41	8,69	9,21	7,84	7,69
90	0,58	1,32	5,92	8,57	10,27	11,96
91	2,36	6,73	9,18	9,27	11,00	9,41
92	0,42	0,94	5,09	5,52	3,10	4,94
94	1,02	2,50	5,48	8,36	12,24	8,76
<u>D</u>	0,99	2,32	6,03	7,12	8,17	8,34

Tabelle VI: 2 x Albumin-Tauben (8 Tage Reihenversuch)

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

1. Vor dem Versuch als Normaltaube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	3,12	12,65	14,11	17,00	14,52	8,75
78	1,32	5,03	16,77	18,55	26,64	24,04
87	1,13	4,40	17,40	18,36	26,86	20,05
95	2,64	18,51	34,32	33,82	24,74	12,41
96	4,66	11,63	35,02	50,55	40,18	27,37
<u>D</u>	2,57	10,44	23,52	27,65	26,59	19,01

2. Am Tage nach dem Versuch als gespritzte Taube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	1,34	5,69	17,01	23,89	14,24	19,12
78	1,49	0,53	12,96	18,42	28,31	18,13
87	1,72	2,85	7,73	26,24	30,00	27,21
95	2,41	11,12	38,21	25,72	22,79	23,92
96	0,28	2,59	8,23	10,67	16,99	24,87
<u>D</u>	1,45	5,16	16,83	20,99	22,46	22,65

3. Fünf Tage nach dem Spritzen (Restitution)

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	4,14	9,81	30,25	13,64	53,90	30,86
78	1,69	5,24	20,80	12,27	32,79	15,11
87	1,33	9,05	21,51	40,52	28,38	41,67
95	2,62	9,60	31,55	18,39	18,34	24,85
96	2,78	6,51	23,29	15,89	40,49	14,31
<u>D</u>	2,51	8,04	25,48	20,14	34,78	25,36

Tabelle VI a: 2 x Albumin-Tauben (8 Tage Reihenversuch)

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

1. Vor dem Versuch als Normaltaube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	3,12	15,77	29,88	46,88	61,41	70,16
78	1,32	6,35	23,12	41,68	68,32	92,36
87	1,13	5,54	22,94	41,30	68,17	88,22
95	2,64	21,16	55,48	89,30	114,04	126,46
96	4,66	16,30	51,32	101,88	142,07	169,44
<u>D</u>	2,57	13,02	36,55	64,21	90,80	109,33

2. Am Tage nach dem Versuch als gespritzte Taube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	1,34	7,04	24,05	47,94	62,18	81,30
78	1,49	2,03	15,00	33,42	61,74	79,87
87	1,72	4,58	12,31	38,55	68,55	95,76
95	2,41	16,53	54,75	80,47	103,27	127,19
96	0,28	2,87	11,11	21,78	38,78	63,65
<u>D</u>	1,45	6,61	23,44	44,43	66,90	89,55

3. Fünf Tage nach dem Spritzen (Restitution)

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	4,14	13,95	44,20	57,84	111,74	142,60
78	1,69	6,94	27,74	40,01	72,80	87,91
87	1,33	10,38	31,90	72,42	100,80	142,48
95	2,62	12,22	43,77	62,16	80,51	105,37
96	2,78	9,29	32,58	48,47	88,97	103,28
<u>D</u>	2,51	10,56	36,04	56,18	90,96	116,33

Tabelle VI b: 2 x Albumin-Tauben (8 Tage Reihenversuch)

c) Spezifische Aktivität der einzelnen CO₂ Fraktionen

1. Vor dem Versuch als Normaltaube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	2,99	7,70	6,15	5,29	4,90	2,83
78	0,83	2,58	6,45	5,92	7,79	6,44
87	0,81	2,97	6,42	8,32	11,78	9,50
95	5,24	15,90	15,19	10,31	9,59	6,04
96	3,42	8,23	14,06	15,78	15,08	10,51
<u>D</u>	2,66	7,48	9,66	9,12	9,83	7,06

2. Am Tage nach dem Versuch als gespritzte Taube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	0,92	3,35	7,32	9,85	6,94	9,89
78	0,99	0,35	6,01	7,23	9,54	6,25
87	1,40	2,13	3,76	10,02	11,14	11,49
95	2,80	13,53	18,33	14,43	12,71	7,81
96	0,21	1,55	4,07	5,51	7,45	9,38
<u>D</u>	1,26	4,18	7,90	9,41	9,56	8,97

3. Fünf Tage nach dem Spritzen (Restitution)

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
77	5,13	10,49	15,09	9,16	14,40	11,22
78	1,14	3,24	10,53	5,21	11,87	5,49
87	1,01	5,58	11,00	14,65	13,89	14,78
95	4,38	14,53	22,84	13,22	9,92	9,64
96	2,52	4,16	11,40	8,35	12,17	8,46
<u>D</u>	2,84	7,60	14,17	10,12	12,45	9,92

Tabelle VII: 2 x Albumin-Tauben (10 Tage Reihenversuch)

a) Einzelimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

1. Vor dem Versuch als Normaltaube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
98	2,80	8,15	17,18	20,76	25,41	19,91
99	1,00	2,61	9,78	8,70	28,75	20,92
<u>D</u>	1,90	5,38	13,48	14,73	27,08	20,41

2. Am Tage nach dem Versuch als gespritzte Taube

98	3,90	13,93	39,70	36,10	28,01	41,14
99	6,81	12,56	31,13	32,03	14,91	42,06
<u>D</u>	5,36	13,24	35,42	34,06	21,46	41,60

3. Sieben Tage nach dem Spritzen (Restitution)

98	5,79	18,49	47,16	28,90	45,64	35,42
99	4,99	11,69	33,95	47,82	71,21	33,12
<u>D</u>	5,39	15,09	40,55	38,36	58,42	34,27

b) Gesamtimpulse, bezogen auf das Gewicht der CO₂ Fraktionen in 10⁴ Imp/min

1. Vor dem Versuch als Normaltaube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
98	2,80	10,96	28,15	48,91	74,32	94,23
99	1,00	3,61	13,39	22,10	50,85	71,77
<u>D</u>	1,90	7,28	20,77	35,50	62,59	83,00

2. Am Tage nach dem Versuch als gespritzte Taube

98	3,90	17,83	57,54	93,64	121,65	162,80
99	6,81	19,38	50,51	82,55	97,46	139,53
<u>D</u>	5,36	18,60	54,03	88,09	109,56	151,17

3. Sieben Tage nach dem Spritzen (Restitution)

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
98	5,79	24,29	71,46	100,36	146,01	181,43
99	4,99	16,69	50,64	98,46	169,67	202,80
<u>D</u>	5,39	20,49	62,05	99,41	157,84	192,11

c) Spezifische Aktivität der einzelnen CO₂ Fraktionen

1. Vor dem Versuch als Normaltaube

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
98	3,45	9,67	12,38	17,02	17,77	14,42
99	1,18	2,54	6,21	4,29	8,76	6,68
<u>D</u>	2,31	6,11	9,29	10,65	13,27	10,55

2. Am Tage nach dem Versuch als gespritzte Taube

98	3,27	11,54	27,12	19,84	14,77	20,61
99	4,79	9,51	16,59	9,04	8,67	13,14
<u>D</u>	4,03	10,53	21,86	14,44	11,72	16,87

3. Sieben Tage nach dem Spritzen (Restitution)

98	14,82	23,00	34,66	16,81	18,68	19,25
99	8,62	13,68	18,81	15,58	18,75	10,67
<u>D</u>	11,72	18,34	26,74	16,19	18,71	14,96

Zusammenfassung der Durchschnitte der einzelnen Versuchsgruppen

Einzelimpulse der CO₂ Fraktionen

Taube	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Normaltaube	4,00	10,26	19,25	19,45	17,13	16,70
Wassertaube	3,64	11,84	31,71	29,18	30,72	20,31
1 x Alb.	2,85	6,62	17,77	22,83	20,26	21,60
2 x Alb.	4,55	4,40	11,53	24,43	20,68	13,63
2 x Glob.	1,17	2,59	11,95	13,59	17,55	17,18

Gesamtimpulse der CO₂ Fraktionen

Normaltaube	4,00	14,27	33,52	52,97	71,28	86,81
Wassertaube	3,64	15,49	47,20	76,38	107,14	127,46
1 x Alb.	2,85	9,48	27,25	50,08	70,33	91,93
2 x Alb.	4,55	8,96	20,50	44,93	65,62	79,25
2 x Glob.	1,17	3,42	14,93	28,52	46,07	63,26

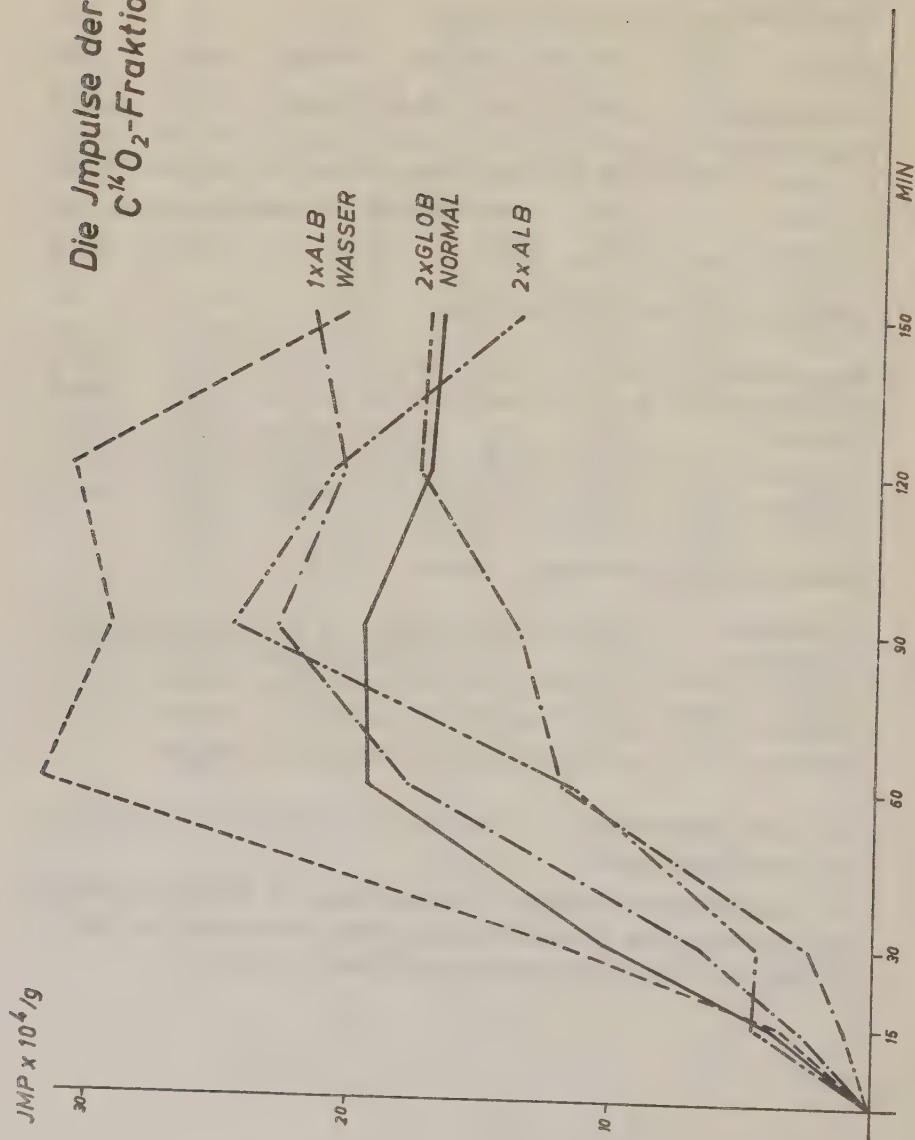
Spezifische Aktivitäten

Normaltaube	3,83	8,39	9,47	8,55	7,51	6,69
Wassertaube	2,51	7,87	14,07	13,60	10,82	7,55
1 x Alb.	2,23	4,51	8,75	9,43	7,81	7,45
2 x Alb.	3,65	3,17	7,31	9,15	7,96	5,83
2 x Glob.	0,99	2,32	6,03	7,12	8,17	8,34

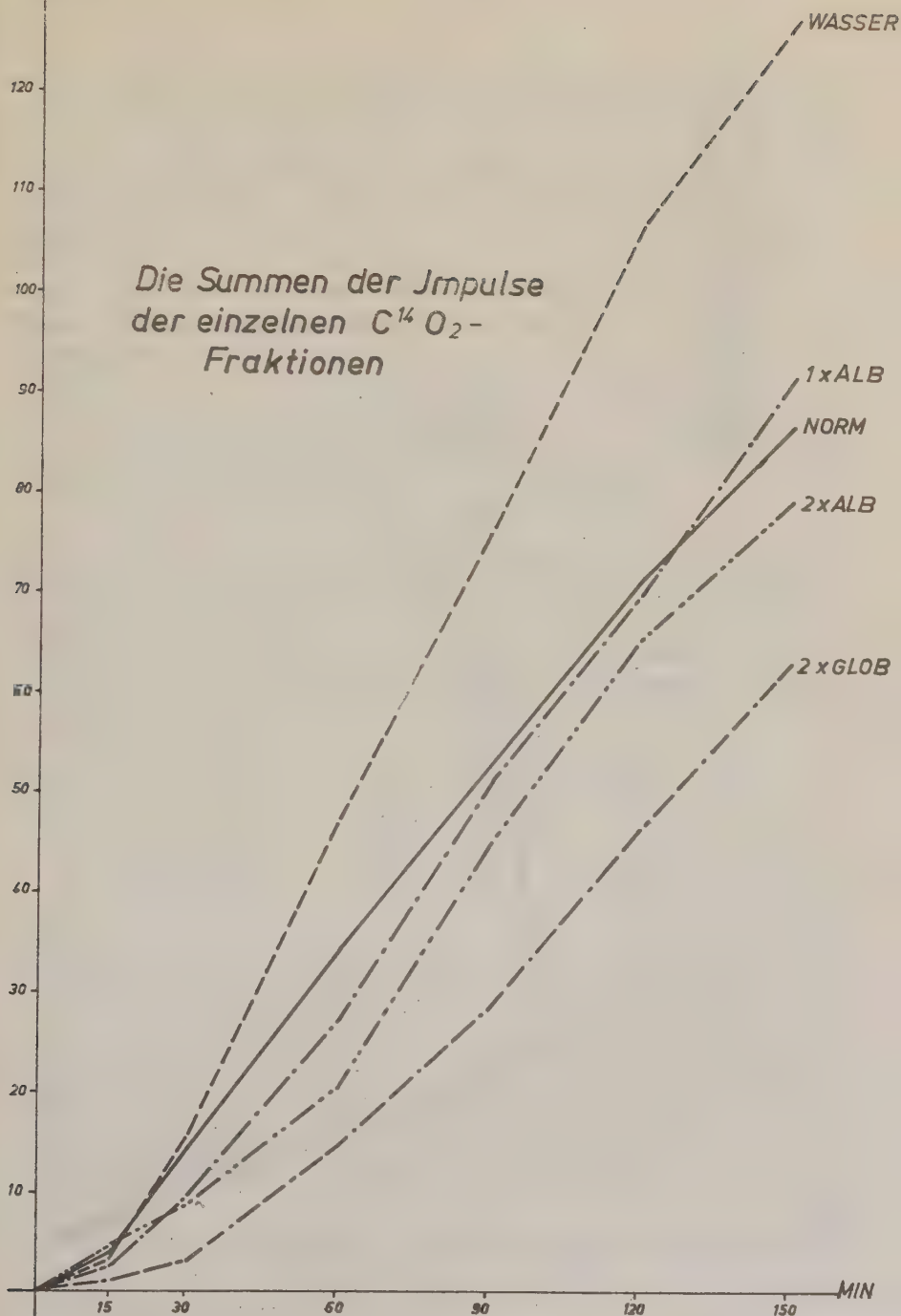
Die Fettlebertauben 58, 69 (2 x Alb.) und 76 (1 x Alb.) blieben unberücksichtigt.

Die Reihenversuche werden in dieser Tabelle nicht aufgeführt, da diese sich der kleinen Versuchszahl halber nur zu Vergleichen innerhalb der einzelnen Reihen eignen.

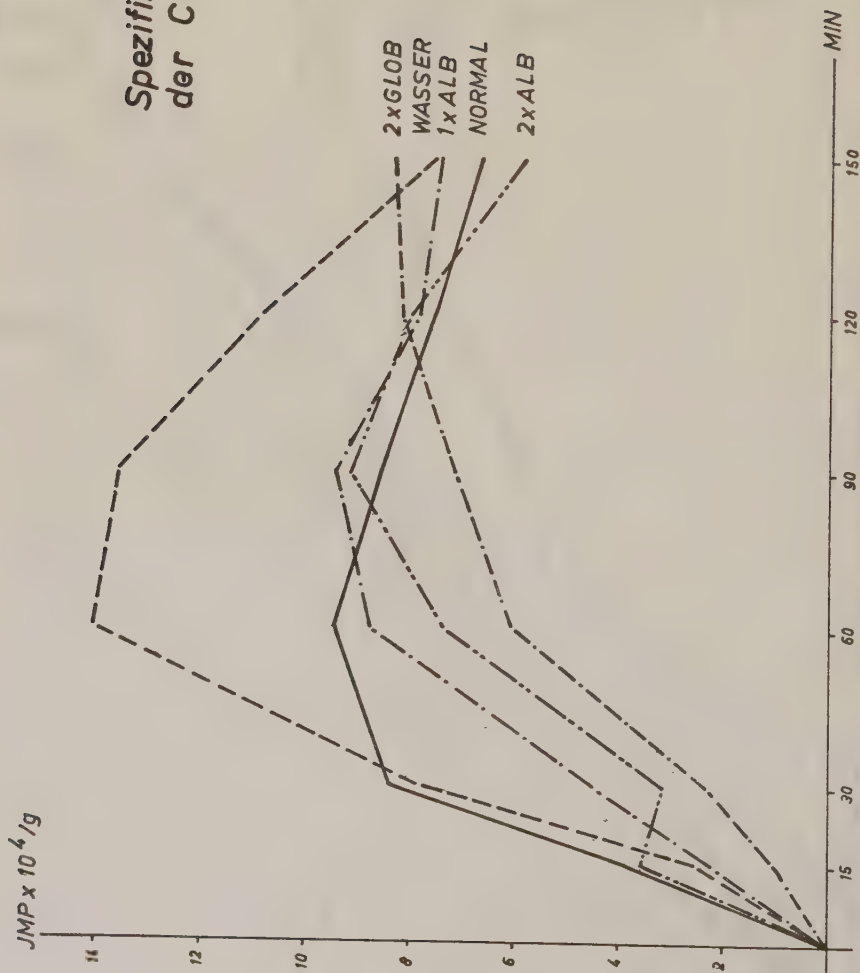
Die Impulse der einzelnen $C^{14}O_2$ -Fraktionen



$JMP \times 10^6 / g$



Spezifische Aktivitäten der CO₂-Fraktionen



DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Es galt in dieser Arbeit, die Fettsynthese bei jungen, gut und regelmäßig ernährten Zuchttauben zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde neben unbehandelten Tieren, Normaltauben genannt, und Tieren, die 2 x 1 ccm Aqua dest in ihren Brustmuskel gespritzt bekamen, den Versuchstauben, ein- oder zweimal 1 ccm 1%ige Rinderalbuminaufschwemmung oder zweimal 1 ccm 10%ige Vogelglobulinaufschwemmung am Vortage des Versuches gespritzt.

Es ergab sich, daß die spezifischen Aktivitäten der Gesamtfette (G), Neutralfette (N) und Phosphatide (P), errechnet aus Impulsen pro Gewichtseinheit bei den Wassertauben etwas höher als bei den Normaltauben lagen. Dieser Effekt ist wohl als Spritzeffekt zu werten und wurde daher bei den übrigen gespritzten Tieren auch angenommen. So wurden als Basis der Betrachtungen die "Wassertauben" gewählt. Ihnen gegenüber wurde die Fettsynthese sowohl bei den Albumintauben, wobei es keinen Unterschied ergab, ob sie einmal oder zweimal gespritzt waren, wie bei Globulintauben deutlich gehemmt. In % der spezifischen Aktivitäten ergaben sich folgende Werte:

Normaltauben	112,4	69,4	81,4
Wassertauben	100,0	100,0	100,0
1 x Albumin	61,3	39,3	50,1
2 x Albumin	60,7	65,9	51,3
2 x Globulin	50,5	45,3	41,8
	G	N	P

Etwa in gleichem Verhältnis zeigten sich auch die CO_2 -Ausscheidungen gehemmt, wobei wiederum die Wassertauben als Vergleichstiere herangezogen wurden. Das CO_2 entsteht im Stoffwechsel aus Carbonsäuren auf zwei Hauptwegen: zum ersten aus β -Ketosäuren, wie dem Malonyl-CoA und der Oxalbernsteinsäure, im Citronensäurezyklus durch Decarboxylierung, zum anderen aus α -keto-säuren durch oxydative Decarboxylierung. Der zweite Weg wird

von der Brenztraubensäure, wobei die aktivierte Essigsäure das Produkt ist und von der α -Ketoglutarensäure im Citronensäurezyklus beschriftet, wobei sich Bernsteinsäure-CoA ergibt⁴⁹⁾. Besonders das in der oxydativen Decarboxylierung entstehende CO_2 ist also ein Zeichen für die Intensität der Glycolyse und des Endabbaues, während die Decarboxylierung des Malonyl-CoA auch über die Intensität der Fettsäuresynthese aussagt.

Da bei unseren Versuchen sowohl die Fettsynthese, wie auch die C^{14}O_2 -Ausbeute vermindert sind, muß man annehmen, daß die Wirkung des gespritzten Albumins und Globulins auf einer allgemeinen Drosselung des Stoffwechsels und somit auch der Fettsynthese beruht, da dieser die von der Glycolyse sonst angelieferten Substrate, Reduktionsäquivalente in Form von DPNH und TPNH und das ATP in unzureichendem Maße bereitgestellt wird.

Für eine verminderte Synthese und gegen einen vermehrten Abtransport der Fettsäuren oder Fette aus der Leber spricht die Beschaffenheit der Werte der spezifischen Aktivitäten. Bei vermehrtem Abtransport würden markierte wie unmarkierte Fette in gleicher Weise aus der Leber abtransportiert. Die Werte der spezifischen Aktivitäten zeigten keine Depression, da das Verhältnis von markierten zu unmarkierten Fetten gleich bliebe.

Die Wirkung des Albumins und des Globulins, falls man überhaupt einen gleichen Wirkungsmechanismus voraussetzt, was durch nichts bewiesen ist, scheint also nicht auf der Fähigkeit der Albumine und anderer Bluteiweiße zu beruhen, freie Fettsäuren in einem Komplex zu binden. Es ist dagegen möglich, daß die körperfremden Eiweiße im Organismus eine allergieähnliche Reaktion hervorrufen, die sich in einer Depression des Stoffwechsels ausdrückt.

Die Reihenversuche, zeigten, daß es sich bei der Wirkung des gespritzten Albumins bzw. Globulins um eine reversible Veränderung handelt. Nach 5 Tagen zeigten sich die Albumintauschen schon wieder sehr der Norm genähert und waren 7 Tage nach dem Spritzen

nicht weiter gebessert. Bei den Globulintauben dagegen scheint die Wirkung länger vorzuhalten. Erst 7 Tage nach dem Spritzen war bei ihnen eine wesentliche Restitution festzustellen, wobei die Neutralfette den Phosphatiden vorangingen. Diese Tendenz war, wenn auch in schwächerem Umfang, auch bei den Albumintauben zu beobachten.

	G	N	P
8 Tage Reihenversuche			
2 x Albumin	85,2	83,5	78,5
2 x Globulin	59,2	41,6	28,8
10 Tage Reihenversuche			
2 x Albumin	82,5	72,6	62,1
2 x Globulin	78,0	81,9	51,9

Auch die wenigen Ergebnisse der CO_2 -Reihenversuchsmessungen lassen erkennen, daß wieder eine Zunahme der C^{14}O_2 -Produktion stattfindet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß es sich bei der hemmenden Wirkung der injizierten Albumin- bzw. Globulinaufschwemmungen nicht um eine Schädigung der Fermentsysteme, sondern wahrscheinlich um einen Eingriff in die Cofaktorbereitstellung handelt. Auch in vitro-Versuche von M. Scheyer und K. Röder zeigten sich in gleichem Sinne gehemmt.

Diese Arbeit wurde im Isotopenlabor der Münchner Medizinischen Poliklinik unter der Leitung von Professor Dr. W.Seitz und der Hilfe von Frau Dr.Dr. V.Nagengast ausgeführt.

Ich danke für die Möglichkeit, diese Arbeit auszuführen, Herrn Professor Dr. W.Seitz und dessen Mitarbeiterin Frau Dr.Dr. V.Nagengast recht herzlich. Sie förderten stets das Gelingen der Arbeit und standen in schwierigen Situationen immer mit gutem Rat zur Seite.

Literaturverzeichnis

- 1 v.BRAND, V., SEITZ, W.: Klin.Wschr. 36, 87 (1958)
- 2 DECKER, K.F.: Enke Verlag Stuttgart, Die aktivierte Essigsäure, pp 140
- 3 HILZ, H., LYNEN, F.: J.Americ.Chem. Soc. 75, 3285 (1953)
- 4 WEBSTER, L.T.: J.Biol.Chem. 238, 4010 (1963)
- 5 LYNEN, F.: Angew.Chem. 67, 463 (1955)
- 6 WAKIL, S.J., GANGULY, J., BRADY, R.O.: J.Americ.Chem.Soc. 81, 2597 (1959)
- 7 BRADY, R.O., BRADLEY, R.M., TRAMS, E.G.: J.Biol.Chem. 235, 3093 (1960)
- 8 WAKIL, S.J.: J.Americ.Chem.Soc. 80, 6425 (1958)
- 9 WAITE, M., WAKIL, S.J.: J.Biol.Chem. 238, 81 (1963)
- 10 GOLDMAN, P., ALBERTS, A.W., VAGELOS, P.R.: J.Biol.Chem. 238, 1255 (1963)
- 11 ALBERTS, A.W., GOLDMAN, P., VAGELOS, P.R.: J.Biol.Chem. 238, 557 (1963)
- 12 KARLSON, P.: G.Thieme Verlag Stuttgart, 1961 pp 178 et 181
- 13 WIELAND, O.: Klin.Wschr. 32, 385 (1954)
- 14 = 12
- 15 MASORO, E.J.: J.Lipid Research 3, 149 (1962)
- 16 SEUBERT, W., FREULL, F., LYNEN, F.J.: Angew.Chem. 69, 359 (1957)
- 17 BRADY, R.O.: J.Biol.Chem. 235, 3099 (1960)
- 18 BRADY, R.O.: J.Biol.Chem. 235, 3102 (1960)
- 19 BRADY, R.O., MAMOON, Abdel-Megid, STADTMAN, E.R.: J.Biol.Chem. 222, 795 (1956)

- 20 WAKIL, S.J., McLAIN, L.W., WARSHAW, J.B.:
J.Biol.Chem. 235, PC 31 (1960)
- 21 HARLAN, W.R., WAKIL, S.J.: J.Biol.Chem. 238, 3216 (1963)
- 22 ROBINSON, J.D., BRADLY, R.M., BRADY, R.O.:
J.Biol.Chem. 238, 528 (1963)
- 23 WEIS, S.B., KENNEDY, E.P.: J.Americ.Chem.Soc. 78, 3550
(1956)
- 24 KENNEDY, E.P., WEIS, S.B.: J.Americ.Chem.Soc. 77, 250
(1956)
- 25 WEIS, S.B., KENNEDY, E.P.: Federat.Proc. 15, 381 (1956)
- 26 WILGRAM, G.F., KENNEDY, E.P.:
J.Biol.Chem. 238, 2615 (1963)
- 27 GLENN, J.L., OPALKA, E., TISCHER, K.:
J.Biol.Chem. 238, 1249 (1963)
- 28 LEUTHARDT, F.: W.de Gruyter & Co., Berlin
pp 366
- 29 THANNHAUSERS Lehrbuch des Stoffwechsels, G.Thieme Verl.
(1957) p 605
- 30 v.BRAND, V., HELMREICH, E.:Biochem.Zeitschr. 328, 146
(1956)
- 31 LYNEN, F., OCHOA, S.; Biochem.et Biophys. Acta
12, 299 (1953)
- 32 LYON, J., MASRI, M.S., CHAITROFF, J.L.:
J.Biol.Chem. 196, 25 (1952)
- 33 WOLFF, R., THIIVILLE-DUBOST, S.:
Bull.Soc.Chim.Biol. 43, 453
(1961)
- 34 MASORO, E.J., PORTER, E.: Biochem.et Biophys. Acta
45, 620 (1960)
- 35 TEPPERMAN, J., TEPPERMAN, H.H.:
Federat.Proc. 17, 161 (1958)
- 36 FOSTER, D.W., BLOOM, B.: J.Biol.Chem. 236, 2548 (1961)
- 37 FOSTER, D.W., BLOOM, B.: J.Biol.Chem. 238, 888 (1963)
- 38 MATTHES, K.H., CHAIKOFF, I.L.:
J.Biol.Chem. 235, 2560 (1960)

- 39 v.BRAND, V.: Biochem.Zeitschr. 331, 162 (1959)
- 40 GORDON, R.S., CHERTRES, A.:
J.Clin.Invest. 35, 206 (1956)
- 41 HELINSKI, D.R., COOPER, C.:
J.Biol.Chem. 235, 3573 (1960)
- 42 TERESI, J.D., MUCK, J.M.: J.Biol.Chem. 194, 823 (1952)
- 43 FRITZ, J.B., DAVIS, D.G., HOLTROP, R.H., DUNDEE, H.:
Americ.J.Physiolog. 194, 379
(1958)
- 44 de WITT GOODMAN, S.: J.Americ.Chem. Soc. 80, 3892
(1958)
- 45 FELTS, J.M.: Federat.Proc. 16, 37 (1957)
- 46 REICHL, D., FELT, V.: Metabolism 9, 807 (1960)
- 47 GORDON, R.S., BOYLE, E., BROWN, R.R., CHERTRES, A.,
ANFENSEN, Ch.B.:
Proc. Soc.Exper.Biol.Med.
84, 168 (1953)
- 48 CALVIN, M. et al: Isotopic Carbon, Verl. Y.Wiley,
New York (1949)
- 49 KARLSON, P.: G.Thieme Verlag, Stuttgart
(1961), Kurzes Lehrbuch der
Biochemie, pp 163

Lebenslauf

Ich wurde am 26. Oktober 1939 als Sohn des Regierungs-Bau-Direktors Ernst Meyer und seiner Ehefrau Hertha Meyer, geb. Friedrich, in Rudolstadt/Saale geboren.

Im Jahre 1945 trat ich in die Schillerschule in Rudolstadt ein. In den folgenden Jahren besuchte ich die Volksschulen in Belecke Möhne und Balve. Ostern 1950 bis Sommer 1951 besuchte ich das Humanistische Gymnasium Menden/Westf., anschließend das Albertus-Magnus-Gymnasium in Köln, wo ich im März 1959 mit dem Abitur abschloß.

Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Hier bestand ich im Frühjahr 1960 das Vorphysikum und im Herbst 1961 das Physikum. Mein erstes klinisches Semester studierte ich in Köln. Anschließend kehrte ich nach München zurück und bestand hier am 24. Februar 1965 das Medizinische Staatsexamen.

